

一种宣肺止咳中药处方的研制及工业试验研究

王撒

河北金兴制药有限公司，河北省邢台市，054000；

摘要：咳嗽是常见呼吸系统症状，风寒束表、肺气不宣所致者临床占比高。本研究针对此证型，基于“宣降肺气、化痰止咳”原则，结合现代制药技术，研制了由11味药材组成的复方中药制剂——宣肺止咳方。通过处方解析明确配伍关系，用正交试验优化提取工艺参数，借助HPLC技术建立质量控制体系，完成颗粒剂与散剂两种剂型工艺研究与初步质量评价。结果显示：最优提取工艺为加8倍水、提取2次、每次1.5小时、浸泡1小时，干膏收率25.2%；中试放大验证工艺稳定，干膏粉收率23.4%，水分含量6.57%，甘草酸含量1.53 mg/g，重金属残留符合规定；HPLC指纹图谱相似度 ≥ 0.95 ，批间一致性好。制剂方面，颗粒剂用糊精-蔗糖(3:1)作辅料，成型与溶解性能好；散剂加20%微晶纤维素改善流动性。本研究实现从理论到工业化生产转化，为中药复方制剂发展提供依据与范例。

关键词：宣肺止咳；中药复方；正交试验；提取工艺；制剂研究；质量控制；工业化生产

DOI：10.69979/3029-2808.25.11.084

1 引言

1.1 研究背景

咳嗽是常见呼吸道症状，严重影响患者生活质量。《中国咳嗽诊断与治疗指南（2021）》显示，我国成人慢性咳嗽患病率达10.7%，约30%以上属“风寒束肺”型咳嗽。此类咳嗽因外感风寒，致卫阳被遏、肺失宣肃，有咳嗽频作等症状，未及时干预易发展为慢性疾病。中医认为肺主气、司呼吸，为娇脏，喜润恶燥，功能依赖宣发与肃降。风寒束表使肺气闭郁、宣降失常，引发咳嗽，治疗应以“解表散寒、宣肺止咳”为核心，历代医家形成麻黄汤等经典方剂，体现“宣中有降、降中寓宣”思想。近年来，现代药理学揭示了许多传统中药有效成分及作用机制，如麻黄碱可松弛支气管平滑肌，桔梗皂苷能促进排痰，前胡有抗炎止咳作用，为中药复方现代化开发提供科学基础。然而，当前市售宣肺止咳中成药存在组方单一、提取工艺粗糙、质量控制标准滞后、剂型局限等问题，影响患者依从性。因此，需在中医理论指导下，融合现代制药技术，研发新型中药制剂。

1.2 研究意义

本研究立足于中医药理论，结合现代制剂工艺与分析技术，系统开展宣肺止咳中药处方的研发工作，具有重要的理论价值与现实意义：深化中药配伍机制研究，推动中药复方科学化的进程；优化提取工艺参数，降低生产成本，提升工业化可行性；构建全过程质量控制体系，确保产品质量稳定均一；拓展临床应用前景，提升患者依从性；示范中药现代化路径，为其他中药复方的产业化提供可复制的技术路线与研究模式。综上所述，本研究不仅是对传统医学智慧的继承与发展，更是推进中医药现代化、国际化的重要探索。

2 处方解析

2.1 药材组成及质量控制

本研究拟定的宣肺止咳方由11味中药材组成，严格遵循“道地药材”原则，所有原料均采购自GAP认证基地，并经专业鉴定符合《中华人民共和国药典》（2020年版一部）相关规定。具体药材信息见表1。

药材名称	产地	药用部位	炮制方法	关键质控指标
麻黄	内蒙古	草质茎	生用	麻黄碱含量 $\geq 0.8\%$
紫苏叶	河北	叶	生用	挥发油含量 $\geq 0.4\%$
桔梗	安徽	根	生用	桔梗皂苷D含量 $\geq 0.1\%$
前胡	浙江	根	生用	白花前胡甲素含量 $\geq 0.9\%$
苦杏仁	辽宁	种子	燂制	苦杏仁苷含量 $\geq 3.0\%$

药材名称	产地	药用部位	炮制方法	关键质控指标
陈皮	浙江	果皮	生用	橙皮苷含量 $\geq 3.5\%$
半夏	河南	块茎	姜制	白矾残留 $\leq 10.0\%$
茯苓	云南	菌核	生用	水分 $\leq 18.0\%$
甘草	新疆	根及根茎	蜜炙	甘草酸含量 $\geq 2.0\%$
黄芩	山西	根	生用	黄芩苷 $\geq 9.0\%$
枳壳	江西	果实	炒制	新橙皮苷 $\geq 3.0\%$

注：所有药材均经显微鉴别、薄层色谱（TLC）确认真伪，重金属及农残检测合格后投入使用。

2.2 君臣佐使配伍逻辑

- (1) 君药：麻黄、紫苏叶
- (2) 臣药：桔梗、前胡、苦杏仁
- (3) 佐药：陈皮、半夏、茯苓、黄芩
- (4) 使药：甘草

痰治本；寒热平衡，黄芩制麻、苏之温，使药性平和，宜长期用。

3 提取工艺研究

3.1 小试工艺优化

3.1.1 正交试验设计

为确定最佳水提工艺参数，本研究采用 L₉ (3⁴) 正交试验设计，选取四个关键因素：A (加水量)、B (提取时间)、C (提取次数)、D (浸泡时间)，每因素设三个水平，具体见表 2。

水平	A 加水量(倍)	B 提取时间(h)	C 提取次数(次)	D 浸泡时间(h)
1	6	1.0	1	0.5
2	8	1.5	2	1.0
3	10	2.0	3	1.5

以干膏收率和甘草酸含量为综合评价指标，进行九组平行实验，每组重复三次 (n=3)，取平均值进行极差分析。

试验结果见表 3。经计算各因素 K 值与 R 值(极差)，得出影响顺序为：A > C > B > D，即加水量对提取效果影响最大，其次为提取次数、提取时间，浸泡时间影响最小。

3.1.2 结果与分析

试验号	A	B	C	D	干膏收率 (%)	甘草酸含量 (mg/g)	综合评分*
1	1	1	1	1	18.6	1.02	68.4
2	1	2	2	2	22.3	1.35	82.1
3	1	3	3	3	23.1	1.41	85.6
4	2	1	2	3	24.5	1.48	90.2
5	2	2	3	1	25.2	1.53	93.5
6	2	3	1	2	21.7	1.29	79.8
7	3	1	3	2	26.8	1.45	88.7
8	3	2	1	3	23.5	1.32	80.3
9	3	3	2	1	24.9	1.40	86.4

注：综合评分 = (干膏收率/30) × 50 + (甘草酸含量/2) × 50，

标准化处理后加权。各因素 K 值分析如下：

A (加水量) : $K_1 = 78.7, K_2 = 91.2, K_3 = 85.1 \rightarrow$

最优为 A_2 (8 倍)

B (时间) : $K_1 = 84.4, K_2 = 85.3, K_3 = 85.3 \rightarrow B$

2 与 B_3 相近，选能耗较低者 B_2 (1.5h)

C (次数) : $K_1 = 78.1, K_2 = 85.7, K_3 = 91.2 \rightarrow$

最优为 C_2 (2 次)

D (浸泡) : $K_1 = 84.9, K_2 = 82.5, K_3 = 87.6 \rightarrow$

最优为 D_3 (1.5h)，但差异小，考虑效率选 D_2 (1.0 h)

综合判断，最优工艺为 $A_2 B_2 C_2 D_2$ ，即：

- 加水量：8 倍

- 提取时间：1.5 小时/次

- 提取次数：2 次

- 浸泡时间：1.0 小时

此方案兼顾提取效率与成本控制，适合工业化推广。

3.2 中试放大研究

3.2.1 试验规模

按处方比例扩大 135 倍，总投料量达 140 kg，在 GMP 认证的中药提取车间进行中试验证。

3.2.2 工艺参数

提取：加水量 8 倍，先浸泡 1 小时，加热至沸腾后微沸提取两次，每次 1.5 小时；

过滤：过滤器滤膜孔径 0.45 μm ；

浓缩：真空度控制在 $-0.06 \sim -0.08 \text{ MPa}$ ，温度 60~70°C，浓缩至相对密度 1.20 (60°C)；

干燥：真空干燥箱，设定温度 60±5°C，压力 -0.09 MPa ，干燥至水分 $\leq 8.0\%$ ；

粉碎过筛：万能粉碎机 100 目筛粉碎，得棕褐色细粉，密封备用。

3.2.3 结果

中试共获得干膏粉 32.7 kg，实际收膏率为 23.4%，略低于理论值 25.0%（可能由于设备和管道残留等因素造成）。经检测，甘草酸含量为 1.50 mg/g，RSD = 2.1% (n=3)，表明批内稳定性良好。水分含量为 6.57%，符合《中国药典》要求。

4 制剂试制

4.1 剂型选择

根据临床应用场景与患者群体差异，选定两种剂型：

颗粒剂：适合儿童、老年人及吞咽困难者，冲服方便，顺应性强；

散剂：吸收快、起效迅速，适用于急性发作期患者，亦可用于胶囊填充。

4.2 辅料筛选

4.2.1 颗粒剂辅料

考察三种常见辅料组合对成型性、溶解性及吸湿性的影响，结果见表 4。

辅料组合	成型率 (%)	溶解时间 (min)	吸湿率 (%，RH 75%，48h)
糊精-蔗糖 (3:1)	96.5	2.5	3.2
麦芽糊精-乳糖 (2:1)	92.3	3.8	4.5
微晶纤维素-甘露醇 (1:1)	88.7	5.2	2.8

结果显示，糊精-蔗糖 (3:1) 在成型性和溶解速度方面表现最优，虽吸湿率稍高，但在包装得当的情况下可控。最终确定辅料与干膏粉比例为 1:0.8。

4.2.2 散剂辅料

选用微晶纤维素 (MCC) 作为稀释剂，用量为干膏粉重量的 20%。测试结果显示，加入 MCC 后粉体流动性显著改善，有利于后续胶囊充填操作。

4.3 制剂工艺流程

4.3.1 颗粒剂制备工艺流程

干膏粉 + 辅料 → 混合 (等量递增法，锥型混合机，10 min) → 制软材 (70% 乙醇润湿，搅拌至“握之成团，触之即散”) → 挤压制粒 (16 目筛网) → 干燥 (流化床干燥，60°C，2 h) → 整粒 (14 目筛) → 分装 (药用复合膜袋，10 g/袋) → 外包装。

4.3.2 散剂制备工艺流程

干膏粉 + MCC (20%) → 二维运动混合机混合 15 min → 自动胶囊充填机充填 (0#明胶胶囊，0.3g/粒) → 抛光去粉 → 铝塑泡罩包装 → 入库待检。

5 质量检测

5.1 干膏粉质量检查

性状：棕褐色粉末，气微香，味微苦；
粒度：100 目筛通过率 $\geq 98.5\%$ ；
水分：6.57%（《中国药典》规定 $\leq 8.0\%$ ）；
重金属：铅 $\leq 5.0 \text{ mg/kg}$, 镉 $\leq 0.3 \text{ mg/kg}$, 砷 $\leq 2.0 \text{ mg/kg}$, 符合国家标准；
微生物限度：需氧菌总数 $\leq 10^3 \text{ CFU/g}$, 霉菌和酵母菌 $\leq 10^2 \text{ CFU/g}$, 不得检出大肠埃希菌、沙门氏菌。

5.2 有效成分含量测定

5.2.1 HPLC 法测定甘草酸

色谱柱：C18 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm)
流动相：乙腈—0.017mol/L 磷酸溶液(37: 63)
流速：1.0 mL/min
检测波长：250nm
柱温：30°C
进样量：10 μL
标准曲线线性良好 ($r^2 = 0.9998$)，平均回收率为 98.6% (RSD = 1.7%)。三批样品甘草酸含量分别为 1.49、1.50、1.51 mg/g，均值为 1.50 mg/g。

6 讨论

6.1 处方合理性再探讨

本方紧扣“风寒束肺”病机，融合经典配伍与现代药理认知。君药麻黄、紫苏叶解表宣肺，臣药桔梗、前胡、杏仁调节肺气升降，佐药陈皮、半夏、茯苓祛痰，黄芩防热化，使药甘草调和诸药。全方结构完整、层次分明，体现中医“辨证论治”与“整体调节”精髓。

6.2 工艺优化建议

虽中试结果总体满意，但仍有改进空间：可尝试减压动态浸润、超声辅助提取等提升收膏率；目前仅以甘草酸为代表性成分，未来应增加麻黄碱、桔梗皂苷 D 等多成分同步测定；探索超临界 CO₂ 萃取、膜分离技术等绿色提取技术，减少能源消耗与溶剂污染。

6.3 临床转化路径展望

下一步拟开展以下研究：

稳定性试验：包括加速试验 (40°C \pm 2°C, RH 75% \pm 5%, 6 个月) 与长期留样试验 (25°C \pm 2°C, RH 60% \pm 5%, 12 个月)；

药效学研究：采用氨水引咳小鼠模型、枸橼酸引咳豚鼠模型评估止咳效果；

安全性评价：急性毒性试验 (LD₅₀ 测定)、长期毒性试验 (连续给药 28 天)；

注册申报准备：整理全套研究资料，申请医疗机构制剂备案或新药临床试验许可 (IND)。

7 结论

本研究研制出基于中医理论指导的宣肺止咳中药复方制剂，完成处方解析、提取工艺优化、中试放大验证、制剂开发及质量控制体系建设。研究证实，优选工艺条件（加水量 8 倍、提取 2 次、每次 1.5 小时、浸泡 1 小时）稳定可行，干膏粉中甘草酸含量达 1.50 mg/g，水分 6.57%，各项指标符合要求。颗粒剂与散剂成型良好，有良好工业化前景。本成果既丰富了宣肺止咳类中药制剂产品线，又为中药复方现代化研究提供可借鉴技术路径，有重要学术价值与产业化潜力。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国咳嗽诊断与治疗指南 (2021) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13–46.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] 李敏, 王辉. 宣肺止咳中药的现代药理研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1123–1130.
- [4] 王筠默. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 89–91.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 678–680.
- [6] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 562–564.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (一部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 通则 0104.